

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2726672号

(45) 発行日 平成10年(1998) 3月11日

(24) 登録日 平成9年(1997) 12月5日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/557	ABL		A 6 1 K 31/557	ABL
31/135			31/135	
31/535			31/535	

請求項の数36(全 8 頁)

(21) 出願番号	特願昭63-81167	(73) 特許権者	999999999
(22) 出願日	昭和63年(1988) 4月1日		ザ・トラステイズ・オブ・コロンビ ア・ユニヴァーシテイ・イン・ザ・シテ イ・オブ・ニュー・ヨーク アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・ 10027、ニュー・ヨーク、ブロードウエ イ・アンド・ウエスト・ワンハンドレッ ド・アンド・シツクスティーンズ・スト リート (番地なし)
(65) 公開番号	特開昭63-313728	(73) 特許権者	999999999
(43) 公開日	昭和63年(1988) 12月21日		カピ・ファーマシア・アクティエボラー グ スウェーデン国、エスー751 82・ウブ サラ (番地なし)
(31) 優先権主張番号	3 4, 4 8 4	(74) 代理人	弁理士 川口 義雄 (外3名)
(32) 優先日	1987年4月3日		
(33) 優先権主張国	米国 (US)	審査官	後藤 圭次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロスタグランジンとアドレナリン性遮断剤との組合せからなる眼圧降下用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 アドレナリン性遮断剤とプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体との混合物を眼薬として適合し得る担体中に眼圧降下有効量で含む組成物を、ヒトを除く被検体の目の表面に接触させて眼圧を降下させ、そのように降下した眼圧を維持することからなる、被検体の眼圧亢進または緑内障の治療方法。

【請求項2】 アドレナリン性遮断剤が $\beta$ 遮断薬である請求項1記載の方法。

【請求項3】  $\beta$ 遮断薬がマレイン酸チモロールである請求項2記載の方法。

【請求項4】  $\beta$ 遮断薬が塩酸ベタキソロールである請求項2記載の方法。

【請求項5】  $\beta$ 遮断薬が塩酸レボブノロールである請求項2記載の方法。

【請求項6】 プロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体がA型、E型またはF型である請求項1記載の方法。

【請求項7】 プロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体がPGF<sub>2</sub> $\alpha$ またはPGF<sub>2</sub> $\alpha$ 誘導体である請求項6記載の方法。

【請求項8】 PGF<sub>2</sub> $\alpha$ 誘導体がPGF<sub>2</sub> $\alpha$ -1-イソプロピルエステルである請求項7記載の方法。

【請求項9】 アドレナリン性遮断剤が0.01 $\mu$ g~1,000 $\mu$ gの量で混合物中に存在する請求項1記載の方法。

【請求項10】 アドレナリン性遮断剤が5 $\mu$ g~500 $\mu$ gの量で混合物中に存在する請求項9記載の方法。

【請求項11】 プロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体が0.01 $\mu$ g~1,000 $\mu$ gの量で混合物中に存在する請求項1記載の方法。

【請求項12】プロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体が $0.1\mu\text{g}\sim 50\mu\text{g}$ の量で混合物中に存在する請求項11記載の方法。

【請求項13】眼薬として適合し得る担体が水溶液からなる請求項1記載の方法。

【請求項14】水溶液が、眼薬として適合し得る保存剤、界面活性剤、および、溶液の粘度を増大するための可溶性ポリマーなどのような試薬を含有する生理食塩水溶液である請求項13記載の方法。

【請求項15】混合物が眼薬として適合し得る担体中に溶解されている請求項1記載の方法。

【請求項16】接触を周期的に行なう請求項1記載の方法。

【請求項17】周期的な接触を1日に少なくとも1回行なう請求項1記載の方法。

【請求項18】被検体が霊長類である請求項1記載の方法。

【請求項19】アドレナリン性遮断剤とプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体との混合物を、眼薬として適合し得る担体中に眼圧降下有効量で含む眼圧亢進または緑内障の局所治療用組成物。

【請求項20】アドレナリン性遮断剤が $\beta$ 遮断薬である請求項19記載の組成物。

【請求項21】 $\beta$ 遮断薬がマレイン酸チモロールである請求項20記載の組成物。

【請求項22】 $\beta$ 遮断薬が塩酸ベタキソロールである請求項20記載の組成物。

【請求項23】 $\beta$ 遮断薬が塩酸レボプロロールである請求項20記載の組成物。

【請求項24】プロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体がA型、E型またはF型である請求項19記載の組成物。

【請求項25】プロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体がPGF $2\alpha$ またはPGF $2\alpha$ 誘導体である請求項24記載の組成物。

【請求項26】PGF $2\alpha$ 誘導体がPGF $2\alpha-1$ -イソプロピルエステルである請求項25記載の組成物。

【請求項27】アドレナリン性遮断剤が $0.01\mu\text{g}\sim 1.00\mu\text{g}$ の量で混合物中に存在する請求項19記載の組成物。

【請求項28】アドレナリン性遮断剤が $5\mu\text{g}\sim 500\mu\text{g}$ の量で混合物中に存在する請求項27記載の組成物。

【請求項29】プロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体が $0.01\mu\text{g}\sim 1.000\mu\text{g}$ の量で混合物中に存在する請求項19記載の組成物。

【請求項30】プロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体が $0.1\mu\text{g}\sim 50\mu\text{g}$ の量で混合物中に存在する請求項29記載の組成物。

【請求項31】眼薬として適合し得る担体が水溶液からなる請求項19記載の組成物。

【請求項32】水溶液が、眼薬として適合し得る保存剤、界面活性剤、および、溶液の粘度を増大するための可溶性ポリマーなどのような試薬を含有する生理食塩水溶液である請求項31記載の組成物。

【請求項33】混合物が眼薬として適合し得る担体中に溶解されている請求項19記載の組成物。

【請求項34】塩酸レボプロロールとPGF $2\alpha-1$ -イソプロピルエステルとの混合物を眼薬として適合し得る担体中に眼圧降下有効量で溶解させてなる組成物を、ヒトを除く霊長類の被検体の目の表面に接触させて眼圧を降下させ、そのように降下した眼圧を維持することからなる、該被検体の眼圧亢進または緑内障の治療方法。

【請求項35】塩酸レボプロロールとPGF $2\alpha-1$ -イソプロピルエステルとの混合物を、眼薬として適合し得る担体中に眼圧降下有効量で溶解させてなる、眼圧亢進または緑内障の局所治療用組成物。

【請求項36】眼薬として適合し得る担体中に眼圧降下量で含まれるアドレナリン性遮断剤およびプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体を、それぞれ別々にヒトを除く被検体の目の表面に接触させて眼圧を降下させ、そのように降下した眼圧を維持することからなる、ヒトを除く被検体の眼圧亢進または緑内障の治療方法。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 発明のバックグラウンド

本発明は、米国Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Eye Instituteの認可第EY 00333号の下に米国政府の援助を受けてなされたものである。したがって米国政府は本発明に関する権利を分け持つものである。

緑内障は、霊長類を始めとして哺乳類全般が罹患する目の病気であり、眼内圧（眼圧）の上昇（眼圧亢進）をその特徴とする病気である。人間の場合、このような眼圧亢進は、毛様上皮から後眼房内へ分泌される房水の分泌速度と、前房から主としてシュレム管（鞅帯）を介して排除される房水の排液抵抗とのバランスがくずれた結果として起こる。一般に、このバランスがくずれる主要な原因は、房水の排液経路がつまってその流出抵抗が増大するためであると考えられる。

典型的な慢性の緑内障は、ゆっくりではあるが次第に視野が狭くなり、放っておけば最終的には失明に至る。通常、初期の治療では、自律神経作用因子のアゴニスト（作動薬）またはアンタゴニスト（拮抗薬）、特にピロカルピンまたはチモロールを局所投与する。このような薬の局所投与による治療が効果を示さないときには、カルボニックアンヒドラーゼ（炭酸脱水酵素）阻害剤を全身投与することもできる。このような処置が功を奏さないとき緑内障の治療には外科（手術）またはレーザーによる処置が必要となるであろう。

エイコサノイド類およびその誘導体にはたくさんの生

物学的に有用な物質が含まれる。たとえば、天然に存在する環式脂肪酸であるプロスタグランジン (PG) 類は多様な生物活性を有していることが知られている。最初ヒツジ精囊およびヒト精囊から脂溶性の抽出物として単離されたプロスタグランジン類は、ほとんどの哺乳類組織で産生されることが判明している。

いろいろなプロスタグランジンの活性の中には、平滑筋の刺激または弛緩（緩和）、細動脈の拡張、気管支の拡張、血圧の降下、胃液分泌、脂肪分解および血小板凝縮の抑制（阻害）、ならびに分娩、流産および月経の誘発（促進）がある。

PG類がブドウ膜強膜流出を増大させることによって眼圧を降下させるという証拠が次第に蓄積されて来ている。これはF型とA型のPGのどちらにもいえることであり、したがってE型とB型のPGにもいえることであろう。1986年7月8日に発行された米国特許第4,599,353号および1986年3月13日に出版された同時係属中の米国特許出願第839,056号も参照されたい。これらの開示内容はここで言及したことによって本明細書中に含まれるものとする。たとえば、ピロカルピンによって誘発される毛様筋の収縮はブドウ膜強膜流出を低下させるかまたは遮断する。一方、ブドウ膜強膜流出は毛様筋の弛緩によって増加すると考えられる。この理由は、ブドウ膜強膜流出の経路が毛様体の筋肉部を経由しているためである。すなわち、筋肉の弛緩によりこの組織の筋繊維間の細胞空間が増大するのに対し、筋肉が収縮するとこの空間が減少し、したがってこの流路が減少または消失する。

PG類は以下のふたつの機序のどちらかによって毛様筋を弛緩させることができるであろう。すなわち、毛様筋内に含まれているアドレナリン性神経終末からカテコールアミン類を放出させることによってか、あるいは毛様筋に直接作用してその筋繊維表面のPG受容体（レセプター）との相互作用によって弛緩を生じさせる。前者の場合、アドレナリン性遮断剤、特に $\beta$ 遮断薬は、PGに誘導されたブドウ膜強膜流出の増大を遮断するであろう。後者の場合 $\beta$ 遮断薬は、PGの有益な眼圧降下効果を遮断することはないであろう。

したがってPGは、局所投与するとカテコールアミン類の放出を通じて毛様筋を弛緩させることによって眼圧を降下させるであろうが、アドレナリン性遮断剤とPG類とを組合せた両方は逆効果になるであろう。というのは、アドレナリン性遮断剤がPGの眼圧降下効果を遮断するであろうからである。しかしながら、もしPG類がカテコールアミン類を媒介することなく毛様筋に直接作用するのであれば、アドレナリン性遮断剤がPG類の眼圧降下効果に干渉することはないであろう。

眼圧を降下させる最も有効な方法は圧力方程式  $P = F \times R$  の両辺を変動させることである。この圧力方程式中で、Rは房水の流出に対する抵抗であり、Fは流量（す

なわち、房水の分泌速度に等しい）であり、Pは抵抗部位を横切る有効圧力勾配（すなわち、眼圧＝強膜静脈圧）に等しい。最近受け入れられている考え方によると、目からの房水の流出部位は2カ所あり、すなわち、小柱網目 (trabecular meshwork) を介する通常の流出と、毛様筋を介する上述のブドウ膜強膜流とがある。ピロカルピンは小柱網目を介する通常の流路の抵抗を低下させ、したがってアドレナリン性遮断剤と組合せると有効に作動する。しかしながら、ピロカルピンは同時に毛様筋を収縮させることによってブドウ膜強膜を介する流出を低下させる。緑内障は、症例によっては、小柱網目を介した流れが非常に低くなってピロカルピンでは有効に増加できない程にまでなった場合、ピロカルピンではそれ以上有益な効果がほとんど追加できなくなったり、あるいは有益な効果を発揮するどころか毛様筋を介したもうひとつの流路を低減させることによってむしろ悪影響を及ぼすことになる場合もある。したがって、アドレナリン性遮断剤とPG類との組合せのように、房水の分泌を低下させることによって作用する薬剤を組合せて使用すること、すなわち投薬療法が理想的であろう。ただし、そのアドレナリン性遮断剤はPG類の眼圧降下効果を遮断しないことが示せるものでなければならない。

したがって、緑内障の治療においては、単独の薬剤では有効な眼圧コントロールが維持できない場合が多いので通常併用療法が必要となる。本明細書中に記載した実験によって、アドレナリン性遮断剤とPG類とを組合せて使用すると、生理学的観点から多大な利点が得られることが確かめられた。というのは、アドレナリン性遮断剤がPG類の眼圧降下効果を遮断しないということが確かめられたからであり、また、これらのアドレナリン性遮断剤は房水の分泌を低下させることによって作用し、一方PG類は上述したようにブドウ膜強膜を介する流出を増大せしめることによって作用するからである。加えて、アドレナリン性遮断剤とプロスタグランジンとを、各々、もし別々に眼圧亢進や緑内障の治療に使用するならば必要となるであろう濃度より低い濃度で組合せて使用すると、目の不快感、刺激性の過敏性反応、結膜充血および心血管応答などのような副作用が大巾に低減されるであろう。

#### 発明の概要

本発明は、被検体（患者である動物または人間）の目の眼圧亢進または緑内障を治療する方法を提供する。この方法は、目の表面を、アドレナリン性遮断剤とプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体との混合物を眼薬として適合し得る担体（キャリア）中に眼圧降下含有量で含む組成物と接触させて、目の眼圧を降下させ、かつそのように降下した眼圧を維持することからなる。

本発明はまた、眼圧亢進または緑内障の局所治療組成物も提供する。この組成物は、アドレナリン性遮断剤

とプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体との混合物を眼薬として適合し得る担体中に眼圧降下有効量を含んでいる。

さらに本発明は、霊長類の被検者の目の眼圧亢進または緑内障を治療する方法を提供するが、この方法は、目の表面を、塩酸レボプロロールとPGF<sub>2</sub>  $\alpha$ -1-イソプロピルエステルとの混合物を眼薬として適合し得る担体中に眼圧降下有効量で溶解させてなる組成物と接触させて、目の眼圧を降下させ、かつそのように降下した眼圧を維持することからなる。

また本発明は、さらに、眼圧亢進または緑内障の局所治療用組成物を提供するが、この組成物は、眼薬として適合し得る担体中に溶解した、眼圧降下有効量の塩酸レボプロロールとPGF<sub>2</sub>  $\alpha$ -1-イソプロピルエステルとの混合物を含んでいる。

#### 発明の詳細な説明

本発明は、被検者の目の眼圧亢進または緑内障の治療方法を提供する。この方法は、アドレナリン性遮断剤とプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体との混合物を眼薬として適合し得る担体中に眼圧降下有効量で含む組成物を、目の表面と接触させて、目の眼圧を降下させ、かつそのように降下した眼圧を維持することからなる。好ましい態様においては、被検者が霊長類、特にヒトである。

本発明を実施するにはアドレナリン性の遮断剤のいずれを使用してもよいが、好ましいアドレナリン性遮断剤は $\beta$ 遮断薬である。現状で好ましい $\beta$ 遮断薬は、マレイン酸チモロール、塩酸ベタキソロール、および塩酸レボプロロールである。さらに、いずれのプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体を使用して本発明を実施してもよいが、現状で好ましいプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体はA型、E型またはF型である。これらのタイプの中で、PGF<sub>2</sub>  $\alpha$ またはPGF<sub>2</sub>  $\alpha$ 誘導体が特に有用であり、とりわけPGF<sub>2</sub>  $\alpha$ -1-イソプロピルエステルがある。

また、本発明の実施の際、アドレナリン性遮断剤はある範囲の濃度で使用できる。しかし、混合物中に存在する好ましい量は約0.01  $\mu$ g～約1,000  $\mu$ gであり、特に約5  $\mu$ g～約500  $\mu$ gである。

混合物中に存在するプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体に関しては、現状で好ましい有効量は約0.01  $\mu$ g～約1,000  $\mu$ gであり、特に約0.1  $\mu$ g～約50  $\mu$ gである。

眼薬として適合し得る担体は周知の担体のいずれでもよい。現状で本発明の実施の際に使用するのに好ましいのは水溶液であり、たとえば、眼薬として適合し得る保存剤、界面活性剤、および溶液の粘度を増大するための可溶性ポリマーなどのような試薬を含有する生理食塩水溶液などがある。好ましい態様においては、混合物を眼薬として適合し得る担体中に溶解して用いる。

被検者の目の眼圧亢進または緑内障を治療するのにはさまざまな処置方法が使用できる。好ましい態様では、目の表面すなわち角膜を、周期的に、好ましくは少なくとも毎日、眼圧を降下するのに有効な量の、アドレナリン性遮断剤とプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体との混合物に接触させる。

本発明はさらに、被検者の目の眼圧亢進または緑内障の局所治療用組成物を提供する。この組成物は、眼薬として適合し得る担体中に、アドレナリン性遮断剤とプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体との混合物を、眼圧を降下するのに有効な量で含んでいる。

好ましい態様においては、組成物中に存在するアドレナリン性遮断剤は $\beta$ 遮断薬であり、組成物中に存在するプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体はA型、E型またはF型である。現状で好ましい $\beta$ 遮断薬は、マレイン酸チモロール、塩酸ベタキソロール、および塩酸レボプロロールである。現状で好ましいプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体はPGF<sub>2</sub>  $\alpha$ またはPGF<sub>2</sub>  $\alpha$ 誘導体であり、特にPGF<sub>2</sub>  $\alpha$ -1-イソプロピルエステルである。

組成物中に存在するアドレナリン性遮断剤の現状で好ましい有効量は約0.01  $\mu$ g～約1,000  $\mu$ gであり、特に約5  $\mu$ g～約500  $\mu$ gである。

組成物中に存在するプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体に関しては、現状で好ましい有効量は約0.01  $\mu$ g～約1,000  $\mu$ gであり、特に約0.1  $\mu$ g～約50  $\mu$ gである。

眼薬として適合し得る担体は周知の担体のいずれでもよい。現状で本発明の実施の際に使用するのに好ましいのは水溶液であり、たとえば、眼薬として適合し得る保存剤、界面活性剤、および溶液の粘度を増大するための可溶性ポリマーなどのような試薬を含有する生理食塩水溶液などがある。好ましい態様においては、混合物は眼薬として適合し得る担体中に溶解されている。

また本発明は、霊長類の被検者の目の眼圧亢進または緑内障を治療する方法も提供するが、この方法は、レボプロロールとPGF<sub>2</sub>  $\alpha$ -1-イソプロピルエステルとの混合物が眼薬として適合し得る担体中に眼圧降下有効量で溶解されている組成物を、目の表面と接触させて、目の眼圧を降下させ、かつそのように降下した眼圧を維持することからなる。

さらに本発明は、眼圧亢進または緑内障の局所治療用組成物を提供するが、この組成物は、眼薬として適合し得る担体中に溶解した、眼圧降下有効量の塩酸レボプロロールとPGF<sub>2</sub>  $\alpha$ -1-イソプロピルエステルとの混合物を含んでいる。

最後に本発明は、被検者の目の眼圧亢進または緑内障の治療方法を提供する。この方法は、眼薬として適合し得る担体中に眼圧降下量で含まれるアドレナリン性遮断剤と、同様に眼薬として適合し得る担体中に眼圧降下量

で含まれるプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体とを、それぞれ別々に目の表面に接触させて、眼圧を降下させ、かつそのように降下した眼圧を維持することからなる。

#### 実験結果

##### 材 料

本発明の実施に際して使用した以下の材料は市販されている。すなわち、マレイン酸チモロールは、米国ペンシルベニア州West PointのMerck & Co. Inc.のMerck Sharp & Dohme DivisionからTimpotic<sup>TM</sup>として、塩酸ベタキソロールは、米国テキサス州Fort WorthのAlcon LaboratoriesからBetopticとして、またレボブノロールHClは、プエルトリコ国HormiguerosのAllergan AmericaからBetagan<sup>TM</sup>として市販されている。

##### 方 法

すべての実験を通じて、前眼房の発赤拡張または細胞浸潤のような眼球炎症の生体顕微鏡的徴候を示している、訓練した麻酔をかけてないネコ（1.5～3.0Kg）を使用した。各組の実験で8匹のネコを用いた。Alcon floating tip Applanation Pneumatographを用いて眼圧（IOP）を測定した。瞳孔の水平方向の幅をミリメートル瞳孔ゲージで測定した。IOPと瞳孔直径を薬剤の投与前と投与後何回か測定した。PG投与前ならびに投与3時間後、6時間後および24時間後に生体顕微鏡で前眼房を検査した。

PGF<sub>2</sub>α-1-イソプロピルエステル（PGF<sub>2</sub>α-1E）はスウェーデン国UppsalaのPharmacia AGから供給されている。これは、0.01%塩化ベンザルコニウムを含有する通常の生理食塩水中で0.5%ポリソルベート80に溶解してあった。希釈はすべてこのベヒクル溶液を用いて行なった。

マレイン酸チモロール粉末は米国ペンシルベニア州West PointのMerck, Sharp and Dohmeから入手し、0.01%塩化ベンザルコニウムを含む正常生理食塩水中の0.5%ポリソルベート80に溶解した（それぞれ40mg/mlおよび20mg/ml）。塩酸ベタキソロール（米国テキサス州Fort WorthのAlcon製Betoptic）は濃度0.5%（5mg/ml）で、また塩酸レボブノロール（米国カリフォルニア州IrvineのAllergan製Betagan）は濃度0.5%（5mg/ml）で、それぞれPharmacyから入手した。

ほとんどの実験（第1図、第3図、第4図）で、最初、ベースラインのIOPと瞳孔直径を測定した直後に、容量25μlのβアドレナリン性遮断剤の1種（500μgのBetopticまたは125μgのBetagan）をネコの両目に投与した。2時間後、IOPと瞳孔直径をもう一度測定した直後に、容量25μlの0.5μg（0.2%）のPGF<sub>2</sub>α-1Eをネコの片目に投与し、残りの目にはベヒクル溶液を25μl投与した。IOPおよび瞳孔直径の測定ならびに前眼房の生体顕微鏡観察は上記の通りにして行なった。

ネコ8匹の1群には、4%チモロールと0.4%PGF<sub>2</sub>α-1-

-1Eとを等容量で混ぜた混合物を25μl（投与量はチモロールが500μgでPGF<sub>2</sub>α-1Eが0.5μg）投与し、一方2%チモロールを25μl（500μg）投与した。上記と同様にしてIOPと瞳孔直径を測定した。

##### 考 察

β遮断剤のマレイン酸チモロールはPGF<sub>2</sub>α-1-イソプロピルエステルの眼圧降下効果を遮断しなかった。第1図に示してあるように、適当な水性ベヒクルに溶かした2%チモロール溶液をネコの両目に投与したとき、2時間後両目の眼圧は多少降下した。しかし、その後PGF<sub>2</sub>α-1-イソプロピルエステル0.5μg（これはこの種ではPGF<sub>2</sub>αの眼圧降下に有効な閾値投与量である）で処置した目では、眼圧は1時間以内にさらに大幅に降下した。2時間前にチモロールを投与しただけの残りの目では、最初の2時間内に見られた圧力低下と比較して眼圧はほんの少しだけさらに降下した。

さらに、第2図に示してあるように、マレイン酸チモロール（最終濃度2.0%）とPGF<sub>2</sub>α-1-イソプロピルエステル（最終濃度0.002%）とを両方とも含有するベヒクル溶液25μlで処置したネコの目では、マレイン酸チモロールのみを含有する溶液を等しい容量で用いて処置した目と比較して、眼圧降下が顕著であった。ネコのアドレナリン性受容体は他の種と同じ特性をもっており、したがってマレイン酸チモロールはこの種でもアドレナリン性遮断剤と見なされなければならないということに注意すべきである。しかし、マレイン酸チモロールの圧力降下剤としての有効性はネコではヒトより低いことが周知である。したがって、ヒトの場合、チモロールとPG類との組合せはネコの場合より大きな効果を示すはずである。マレイン酸チモロールは、ヒトの場合もネコの場合と同様に、房水の産生速度を低下させることによって作用し、PG類は、チモロールがPG類の毛様筋に対する弛緩効果を遮断しない限り、ブドウ膜強膜を介する流出を増大せしめることによって作用するので、これらの2種の薬剤の効果は少なくとも相加的であるはずである。

塩酸ベタキソロールと塩酸レボブノロールも本発明の実施に使用した。すなわち、それぞれBetoptic<sup>®</sup>とBetagan<sup>®</sup>の0.5%の臨床的に使用されている溶液を25μl用いた。第3図と第4図に示してあるように、塩酸ベタキソロールも塩酸レボブノロールもPGF<sub>2</sub>α-1-イソプロピルエステルの眼圧降下効果を遮断しなかった。これは塩酸レボブノロールが併用療法に使用するのに非常に都合がよいことを示唆している。というのは、このβ遮断剤で予め処置しておいた目にPGF<sub>2</sub>α-1-イソプロピルエステル0.5μgを局所投与した後1時間以内に見られる眼圧効果が、PGF<sub>2</sub>α-1-イソプロピルエステルを同じ用量で用いたときに普通得られる降下よりずっと顕著であったからである。たとえば、塩酸ベタキソロールで前処置した目におけるこの用量のPGF<sub>2</sub>α-1-

イソプロピルエステルに対する眼圧降下応答（第3図）は、塩酸レボブノロールで前処置した目における同様の応答（第4図）に比較して非常に小さい。

塩酸レボブノロールとPGF<sub>2α</sub>-1-イソプロピルエステルとの間に見られる正の相互作用は、PGF<sub>2α</sub>-1-イソプロピルエステルが0.5μgより低いPGF<sub>2α</sub>-1-イソプロピルエステル用量の時ですえ有効な眼圧降下作用を示し得るということを示唆している。0.5μgというのはPGF<sub>2α</sub>-1-イソプロピルエステルの用量としてすでに非常に小さい値であり、この用量でもさらに降下が認められるということは臨床的に非常に有意義なことであろう。というのは、ヒトの目に関するAimとVil lumsenの研究（Proceeding of the International Society for Eye Research, Vol. IV, #18:15, Seventh International Congress of Eye Research, 名古屋、日本、1986年）によって、PGF<sub>2α</sub>-1-イソプロピルエステルの用量を2.5μgから0.5μgに減らすと、主として結膜の充血という副作用を顕著に低下させるのに充分であることが示されているからである。したがって、レボブノロールまたはその他のある種のβ遮断薬と組合せた併用療法においてPGF<sub>2α</sub>-1-イソプロピルエステルの用

量が減ると、PGF<sub>2α</sub>-1-イソプロピルエステルの望ましくない副作用が大幅に低減するであろう。

#### 【図面の簡単な説明】

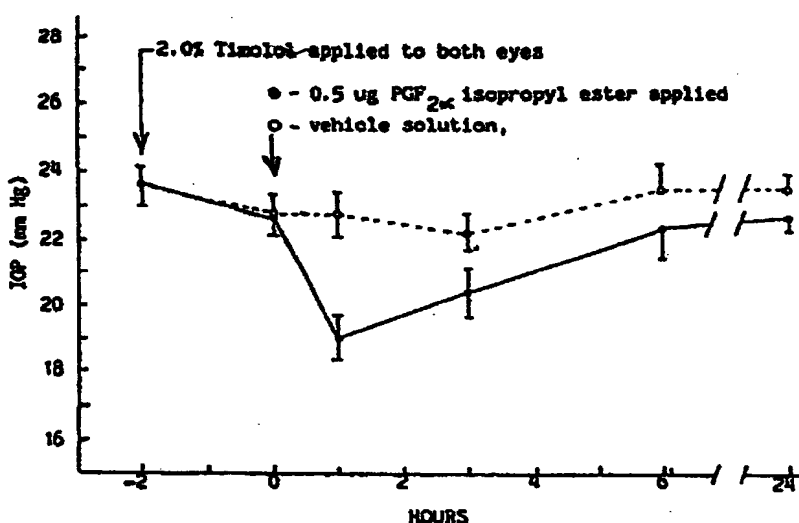
第1図は、2%チモロール溶液、および2%チモロール溶液と0.5μgのPGF<sub>2α</sub>-1-イソプロピルエステルとの組合せがそれぞれネコの目の眼圧に及ぼす効果を示す図である。2%チモロール溶液で処置済みの目に0.5μgのPGF<sub>2α</sub>-1-イソプロピルエステルを投与すると、眼圧は1時間以内にさらに大きく降下した。

第2図は、チモロール（濃度2.0%）とPGF<sub>2α</sub>-1-イソプロピルエステル（最終濃度0.002%）とを両方とも含有する溶液の、ネコの目に対する眼圧降下効果を、チモロールのみを投与した場合の眼圧降下効果と比較して示す図である。

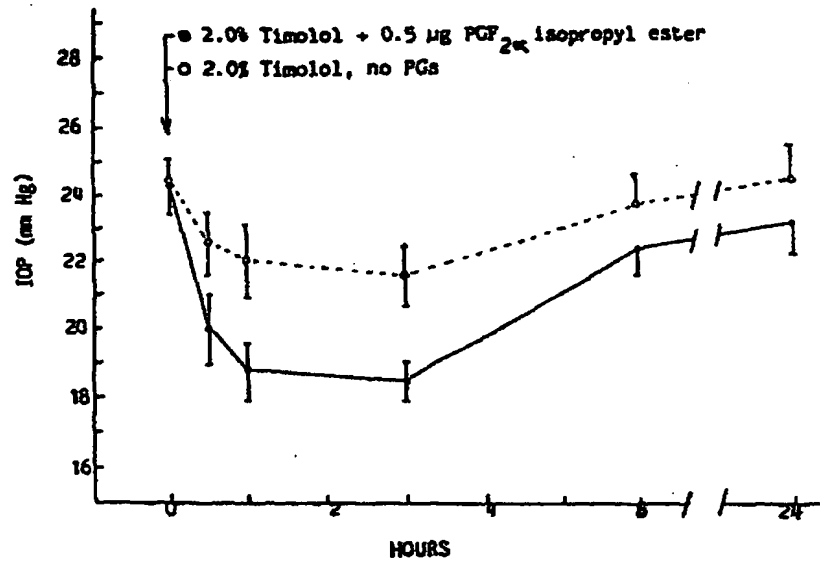
第3図は、2時間前に0.5%ベタキソロール溶液で前処置したネコの目に及ぼす、PGF<sub>2α</sub>-1-イソプロピルエステルの眼圧降下効果を示す図である。

第4図は、2時間前に0.5%レボブノロール溶液で前処置したネコの目に及ぼす、PGF<sub>2α</sub>-1-イソプロピルエステルの眼圧降下効果を示す図である。

【第1図】

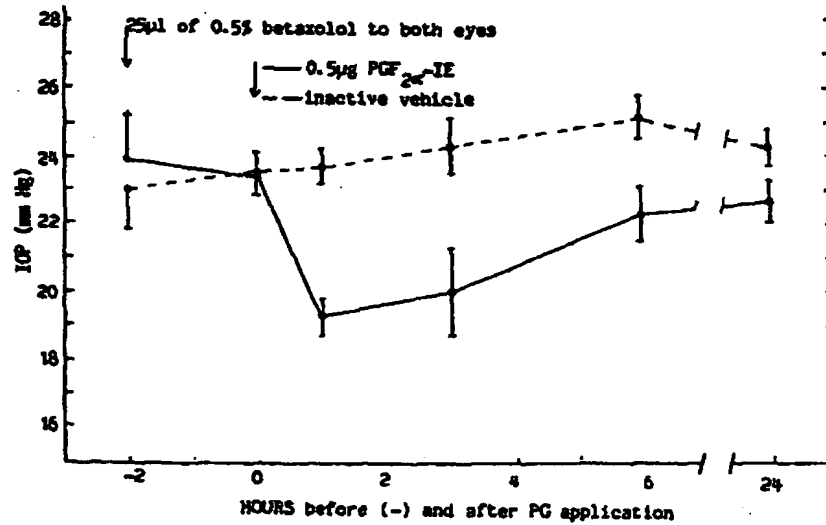


【第2図】



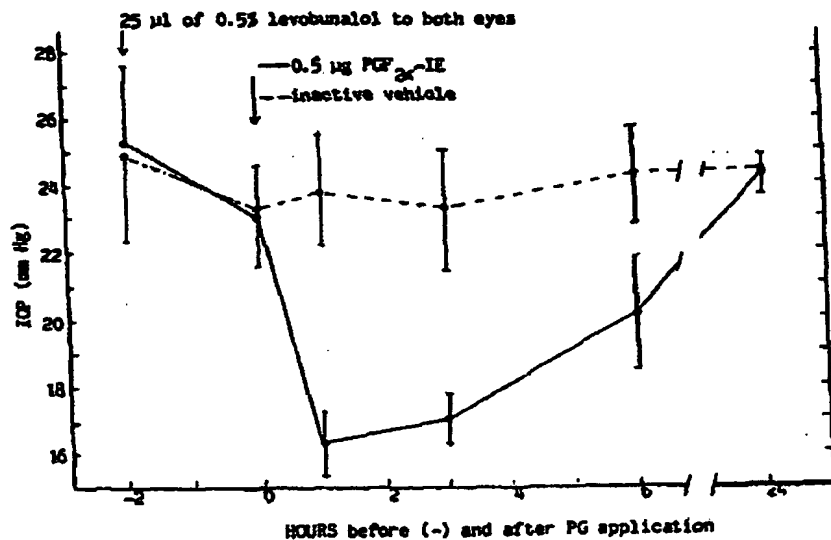
【第3図】

The ocular hypotensive effect of PGF<sub>2α</sub> isopropyl ester (PGF<sub>2α</sub>-IE) on eyes of cats that were pretreated with 0.5% betaxolol (Betoptic)



【第4図】

The ocular hypotensive effect of  $\text{PGF}_{2\alpha}$  isopropyl ester ( $\text{PGF}_{2\alpha}\text{-IE}$ ) on eyes of cats that were pretreated with 0.5% levobunolol (Betagan)



フロントページの続き

(72) 発明者 ラズブロー・ゼット・バイト  
 アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・  
 10033、ニュー・ヨーク、パインハース  
 ト・アベニュー・116

(72) 発明者 ヨハン・ビルヘルム・シエーンシヤンツ  
 スウェーデン国、エス - 752 38・ウブ  
 サラ、ピツラバゲン・1・ペー

(56) 参考文献 特開 昭59-1418 (J P, A)  
 特開 昭59-176211 (J P, A)  
 特表 昭58-500996 (J P, A)